

ANNEE 1975

N° 110

SYNDROME DE KLINEFELTER

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

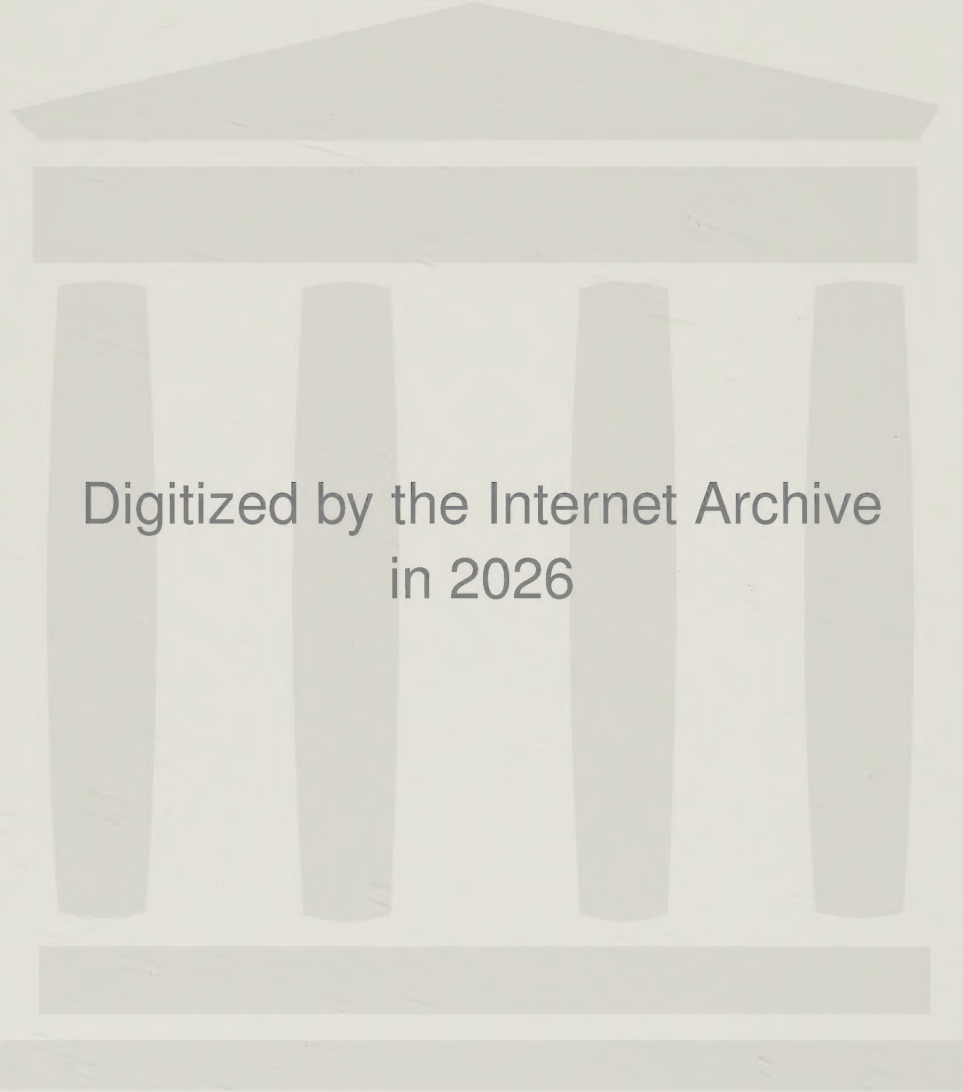
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

12 FEVRIER 1975

par

Léon BRICONGNE

Président du Jury : M. le Professeur BERNASCONI
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: Mme le Professeur VENDRELY
: M. le Docteur VEYSSIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545930_0013

ANNEE 1975

N°

SYNDROME DE KLINEFELTER

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS



THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

12 FEVRIER 1975

par

Léon BRICONGNE

Président du Jury : M. le Professeur BERNASCONI
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: Mme le Professeur VENDRELY
: M. le Docteur VEYSSIER

STUDIE-DE KLINIEK

DE RECHT VAN DE RECHT



RECHT VAN DE RECHT

RECHT VAN DE RECHT

1911

1911

1911

1911

A MA FEMME

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERNASCONI

Doyen de la Faculté

Professeur titulaire de Pathologie Interne

Chef de Service au C. H. U.

Croix de Guerre 1939-1945

Chevalier des Palmes Académiques

J'ai pu bénéficier de votre enseignement.

C'est pour moi un grand honneur que vous
acceptiez de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect
et de ma profonde gratitude.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur QUICHAUD

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger
ce travail.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'assurance de ma profonde
reconnaissance et de mon respect.

A MES JUGES

Madame le Professeur VENDRELY

Maître de Conférences

Agrégée d'Histologie

Chef du Service de Cyto-génétique

J'ai pu bénéficier de votre enseignement.

Vous m'avez beaucoup aidé dans la réalisation
de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ma
gratitude.

A MES JUGES

Monsieur le Docteur VEYSSIER

Ex.- Chef de Clinique assistant des Hôpitaux de Paris
Chef de Service au Centre Hospitalier de COMPIEGNE

Qui m'a suggéré le sujet de cette thèse et
m'a guidé dans sa réalisation.

J'ai pu bénéficier de son enseignement au cours
de mon Internat.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ma
gratitude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur GALIBERT
Monsieur le Professeur STOPPA
Monsieur le Professeur PIETRI
Monsieur le Professeur LORRIAUX
Monsieur le regretté Docteur BLANCHARD
Monsieur le Professeur PIUSSAN
Monsieur le Professeur MIZON
Monsieur le Professeur VITSE
Monsieur le Professeur PERDU
Monsieur le Professeur LEVI-VALENSI
Monsieur le Professeur DELCOURT
Monsieur le Professeur MESSERSCHMITT
Monsieur le Professeur LESBRE
Monsieur le Professeur BAILLET
Monsieur le Professeur ABOURACHID
Monsieur le Professeur VIVES
Monsieur le Professeur BOULANGER
Monsieur le Docteur CARTON
Monsieur le Docteur TRINEZ
Monsieur le Docteur RISBOURG

Qui, tout au long de mes études, m'ont dispensé
un enseignement de valeur.

En témoignage de mon respect.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Durant notre internat dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier de Compiègne (Docteur VEYSSIER), nous avons pu observer deux cas de syndrome de Klinefelter adultes.

Cliniquement, il s'agit d'une entité anatomo-clinique qui regroupe une gynécomastie, des testicules atrophiques avec azoospermie, un léger aspect eunuchoïde, l'ensemble contrastant avec des caractères sexuels primaires sensiblement normaux (Klinefelter, 27).

L'étude paraclinique se borne à extérioriser trois critères importants (Becker, 4):

- Une élévation des gonadotrophines urinaires totales
- La présence du corpuscule chromatinien de Barr
- L'existence d'une formule caryotypique 47 XXY

En fait, l'inconstance des signes cliniques, l'existence de formes atypiques et l'absence de spécificité des perturbations biologiques font que le diagnostic n'est affirmé que par le caryotype (Becker, 4).

Le traitement qui relève de la psychothérapie et de l'opothérapie substitutive est décevant, mais le pronostic demeure cependant excellent (Janbon, 26).

NOTRE PLAN EST LE SUIVANT

NOTRE PLAN EST LE SUIVANT

PREMIERE OBSERVATION	3
DEUXIEME OBSERVATION	7
HISTORIQUE ET FREQUENCE	9
DIAGNOSTIC	11
Positif	11
Différentiel	15
Etiologique	17
FORMES CLINIQUES	18
PHYSIO-PATHOGENIE	23
TRAITEMENT	27
CONCLUSION	29

PREMIERE OBSERVATION

PREMIERE OBSERVATION

Monsieur L. Fernand, né le 8 avril 1940, marié, sans enfant, peintre en bâtiment, est hospitalisé dans le service de médecine interne de l'hôpital de Compiègne le 31 juillet 1974, pour crise d'épilepsie généralisée. Les antécédents de Monsieur L. se limitent à un traumatisme crânien à l'âge de sept ans, sans perte de connaissance et à une péritonite appendiculaire, à l'âge de quinze ans.

Monsieur L. fait partie d'une famille de quatorze enfants dont dix sont encore vivants ; l'un de ses frères de quarante ans fait des crises épileptiques comme lui et un autre frère de vingt quatre ans, décédé, n'avait jamais éprouvé le besoin de se raser.

L'épilepsie remonte à l'âge de dix huit ans ; depuis lors, il a refait trois crises dont l'une avait motivé son hospitalisation. Il en était ressorti avec un traitement barbiturique qu'il suivait d'ailleurs d'une façon très épisodique.

Par ailleurs, Monsieur L. subissait l'imprégnation érolique depuis l'âge de quatorze ans.

Dès l'entrée, on est frappé par l'aspect jeune de ce malade, par son hypotrichose, l'ensemble étant associé à une morphologie un peu gynoïde évoquant le diagnostic de syndrome de Klinefelter, suspicion renforcée par la palpation des testicules qui se révèlent être de petite taille.

Le profil endocrinien de Monsieur L. est en effet marqué par une hypotrichose très nette avec pilosité pubienne triangulaire et axillaire éparse : la verge est de dimension normale, paraissant même un peu hypertrophiée du fait de la petitesse des testicules ; le scrotum étant normalement pigmenté.

Le toucher rectal révèle une certaine hypotrophie prostatique.

Nous ne remarquons pas de gynécomastie chez cet homme de 1.63 m dont les mensurations sont les suivantes :

- Diamètre bi-acromial : 88 cm
- Diamètre bi-trochantérien : 89 cm
- Diamètre thoracique : 88 cm
- Distance trochanter-sol : 90 cm
- Distance acromion-sol : 1,38 m

Sur le plan psychiatrique, Monsieur L. présente un niveau intellectuel limité avec immaturité affective importante.

L'examen somatique de ce sujet s'élève, par ailleurs, satisfaisant.

Nous sommes donc en présence d'un sujet de 34 ans, épileptique connu depuis l'âge dix huit ans, chez qui on découvre un hypogonadisme dont l'ensemble des signes fait évoquer le diagnostic de syndrome de Klinefelter que les examens complémentaires vont confirmer.

Du point de vue biologique, on note un taux insuffisant de 17 C S (9 mg/24 h) et un taux faible de 17 O H C S (2,5 mg/24 h).

Le taux des G. U. T. est élevé, égal à 76 U. I. /24 h.

Le spermogramme donne les résultats suivants :

- Volume : 0,5 cm³ (normale 2 à 5 cm³)

- pH : 7,8
- Viscosité : 1 cm (normale)
- Numération : azoospermie totale

Le test de Barr, pratiqué par frottis buccal, s'avère positif.

Le caryotype, examen clé du diagnostic, confirme l'impression clinico-biologique en dévoilant la formule chromosomique suivante : 47 X X Y.

Le fait que Monsieur L. ait présenté des crises épileptiques nous fait pratiquer les trois examens paracliniques indispensables, à savoir :

- Le fond d'oeil qui s'avère normal
- Les radiographies du crâne et l'E.E. G. qui sont également normaux.

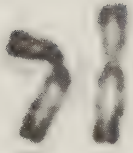
Le problème de l'éthylisme relève, en fait, d'un mécanisme de compensation et ne peut être abordé d'emblée ; par ailleurs, ce malade ayant trouvé un équilibre précaire, il ne paraît pas souhaitable de médicaliser le problème. En effet, un traitement substitutif à base de testostérone risquerait d'engendrer certains risques médico-légaux : exhibitionnisme, tentative de viol, homosexualité...

La seule thérapeutique bénéfique pour ce malade, en dehors du traitement barbiturique, relève en fait de la psychothérapie.





1



2



3



4



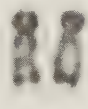
5



6



7



8



9



10



11



12



X



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



Y

DEUXIEME OBSERVATION

DEUXIEME OBSERVATION

Monsieur G. Jacques, né le 15 avril 1950, jardinier, célibataire, est hospitalisé le 4 février 1974 pour une crise de colique néphrétique droite.

Les antécédents de Monsieur G. sont nombreux. En effet, ce sujet a présenté les oreillons à l'âge de douze ans, sans réaction orchitique. Il a été opéré de l'appendice à treize ans, la puberté est survenue entre quatorze et seize ans et il a été dispensé de service militaire. En 1969, il est hospitalisé pour ulcération gastrique ; quatre ans plus tard, il est réhospitalisé pour "dépression nerveuse".

L'anamnèse nous apprend que la pilosité pubienne est apparue à l'âge de quatorze ans, de forme triangulaire ; la pilosité axillaire qui est réduite est apparue à l'âge de dix-huit ans.

Par ailleurs, ce sujet ne se rase qu'une fois par semaine et il n'y aurait aucun problème sexuel aux dires du malade.

Le profil endocrinien de Monsieur G. est particulier en ce sens que l'on note un aspect un peu gynoïde avec une discrète gynécomastie, une hypotrichose et surtout l'existence d'une microrchidie avec des testicules du volume d'une olive, non douloureux, non sensibles à la palpation, la verge étant de dimension normale.

Le morphogramme de ce sujet de 75 kilos montre un diamètre bi-deltaïdien de 102 cm et un diamètre bi-trochantérien de 100 cm.

HISTORIQUE ET FREQUENCE

L'ensemble de la symptomatologie nous fait ainsi évoquer le diagnostic de syndrome de Klinefelter et nous fait pratiquer les principaux examens paracliniques. Sur le plan biologique, les 17 C S et 17 O H donnent respectivement les résultats suivants : 4,5 mg (normale 15 ± 4) et 5,5 mg (normale $6,5 \pm 2$) extériorisant ainsi un taux faible des 17 C S. Le taux de LH est élevé, égal à 97,8 U. I.

Par ailleurs, le test de Thorn montre une réponse à l'A.C.T.H. très positive. Le spermogramme donne les résultats suivants :

- Cytologie :

- Volume : 3,5 ml
- Viscosité : normale
- pH : 7,5
- Numération : azoospermie totale
- Morphologie : néant, présence de quelques leucocytes.

- Bactériologie :

- Examen direct : rares leucocytes, germes non décelables.
- Culture : rares colonies de staphylocoques chapman négatif, coagulase négative, dpnase négative (souillure probable).

Enfin, l'examen clé du diagnostic, à savoir le caryotype, donne la formule suivante : 47 X X Y sur vingt cellules examinées, confirmant ainsi le diagnostic.

Ainsi, cet homme de 20 ans, obèse avec une tendance alcoolique relativement marquée, qui a fait une colique néphrétique droite avec urographie normale et hyper-uricémie, est porteur d'une anomalie génétique qui explique son comportement un peu "désabusé".

Monsieur G. sort le 15 mars 1974 sans traitement particulier concernant sa tare génétique.

HISTORIQUE ET FREQUENCE

HISTORIQUE (Gilbert Dreyfus, 20)

En 1942, trois auteurs, Klinefelter, Reifenstein et Albright décrivent, à propos de neuf observations de sujets masculins de 17 à 38 ans, un syndrome associant une gynécomastie des testicules atrophiques avec azoospermie et, à l'histologie des testicules, une scléro-hyalinose des tubes séminifères contrastant avec un tissu leydigien hyperplasié.

En 1945, Heller et Nelson, à propos de vingt cas, apportent un élément biologique nouveau, à savoir la diminution des 17 C S urinaires ; ils constatent d'autre part une hyperplasie constante du tissu leydigien.

En 1947, Del Castillo, Trabucco et De La Balze insistent sur le contraste qui existe entre les organes génitaux externes normaux et les testicules atrophiques.

C'est en 1953 que Barr et ses collaborateurs découvrent un corpuscule chromatinien dans les noyaux cellulaires des sujets de sexe féminin, ainsi que la positivité de ce test dans la plupart des sujets klinefelteriens.

En 1956, Tjio et Levan déterminent le caryotype humain : 46 XX pour le sexe féminin, 46 X Y pour le sexe masculin, ceci en cultivant les cellules de la moëlle et de leucocytes in vitro et en les traitant ensuite par la colchicine suivie d'un choc hypotonique.

En 1959, Jacobs et Strong montrent que le syndrome de Klinefelter est en fait une trigonosomie 47 X X Y.

Depuis, divers auteurs ont insisté sur l'éventualité d'associations morbides, les incidences psychologiques et surtout sur les hypothèses pathogéniques du syndrome.

FREQUENCE

Les informations sur la fréquence du syndrome de Klinefelter ont été rassemblées pratiquement toutes chez des malades présentant une réaction de détermination du sexe génétique positive.

Des études faites sur une grande échelle ont permis de préciser la fréquence de ce syndrome en général :

- Chez le nouveau-né, la fréquence de réactions positives de détermination du sexe nucléaire est de 0,21 %.
- Chez le sujet adulte masculin, on a noté une fréquence du même ordre : 0,15 - 0,24 %.

Le fait que la fréquence ne diminue pas chez l'adulte confirme l'absence d'un facteur léthal associé chez ces malades.

La fréquence du syndrome de Klinefelter est nettement plus élevée chez les sujets qui présentent des troubles du développement psychique ; dans ces cas, la fréquence varie entre 0,45 et 2,38 % (Ferguson-Smith, 13).

En réalité, si l'on considère les variantes de ce syndrome avec réaction de détermination du sexe nucléaire négative et mosaïque chromosomique sexuelle variable, sa fréquence réelle devient encore plus élevée.

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA FORME CLASSIQUE DE L'ADOLESCENT

(Becker 4 - Stewart 44)

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA FORME CLASSIQUE DE L'ADOLESCENT

(Becker 4 - Stewart 44)

Il s'agit le plus souvent d'un sujet de dix sept à vingt cinq ans qui consulte pour un motif variable et dont l'attention est attirée par un profil endocrinien particulier se manifestant par un certain degré d'eunuchoidisme, une gynécomastie, une atrophie testiculaire ou encore par des troubles psychiques divers.

La morphologie du sujet est caractérisée par une taille souvent supérieure à la moyenne, de plus il existe toujours une macroskélie et l'on note une augmentation fréquente du diamètre bi-trochantérien. Le poids est très variable.

La découverte d'une gynécomastie est un excellent signe d'appel. C'est une gynécomastie unie ou bilatérale, souvent asymétrique, indolore, habituellement évidente à l'inspection ou à la palpation.

Cependant, l'examen microscopique d'un échantillon tissulaire prélevé par biopsie mammaire est parfois nécessaire pour la mettre en évidence.

Sa présence est habituellement mal acceptée par le sujet, ce qui motive parfois l'intervention plastique.

L'hypotrichose est fréquente :

La pilosité axillaire est en règle peu fournie, la pilosité pubienne est

triangulaire, de type féminin dans 80 % des cas. 50 % des sujets sont imberbes à vingt ans, moins de 10 % des klinefelteriens se rasent normalement.

Gilbert Dreyfus a insisté sur la calvitie précoce.

L'examen des organes génitaux externes oriente d'emblée le diagnostic ; en effet, la taille des testicules est toujours inférieure à la normale, dépassant rarement 2 x 1,5 x 1,5 cm, alors que la plus grande dimension du testicule chez l'homme adulte normal est au moins égale à 3,5 cm (Lubs, 29). La consistance des testicules est dure et leur sensibilité à la pression est faible ; par contre les épидидymes sont normaux. La verge est souvent normale, paraissant hypertrophiée du fait de la microrchidie. Le scrotum est normalement plissé et pigmenté.

L'âge de la puberté est souvent retardé.

A vingt ans, la libido est en sommeil et l'on note une relative fréquence des perversions sexuelles, notamment en matière d'homosexualité. La "personnalité klinefelterienne" comporte un retard intellectuel constant mais variable. On note en particulier une certaine immaturation psycho-affective, passivité, fond dépressif...

Le comportement est dominé par les sentiments d'échec et de renoncement dans tous les domaines : social, professionnel, sexuel et affectif.

Pour affirmer le diagnostic, on peut se contenter de quelques examens le spermogramme met en évidence une azoospermie complète. On ne constate pas de modification importante du volume ou des divers constituants du liquide séminal. En général, quand l'insuffisance androgénique est grave, le volume des éjaculations est petit et leur contenu en fructose et en phosphatases est abaissé. Les gonatrophines urinaires totales (G. U. T.) sont toujours augmentées quand la puberté est réalisée, mais à des taux variables et ce aussi bien pour la F S H que pour l' I C S H

Les valeurs exactes en unités internationales par 24 heures n'ont pas été déterminées chez suffisamment de malades pour permettre l'élaboration de règles précises, cependant les niveaux spécifiques de F S H en 24 heures sont habituellement supérieurs à 20 U. I.

Le test de Barr est par définition positif : plus de 30 % des cellules comportent la présence d'un corpuscule chromatinien.

En pratique, on utilise l'examen du frottis buccal coloré par le crésyl violet. C'est ainsi qu'on a pu noter la présence d'appendices particuliers aux noyaux des polynucléaires, les Drumsticks dans plus de 50 % des leucocytes. Seul le caryotype permet d'affirmer le diagnostic, éliminant tout autre hypogonadisme hypergonadotrophique et toute anomalie chromosomique complexe. Dans la forme classique du syndrome de Klinefelter, la formule chromosomique est 47 X X Y.

Le bilan complet comprend deux autres examens non indispensables au diagnostic :

- L'étude biologique montre que le taux d'élimination urinaire des 17 C S est généralement plus faible que pour les sujets normaux.
- L'épreuve de stimulation freinage de dexaméthasone et gonadotrophines chorioniques est toujours pathologique.

La **testostérone** plasmatique est basse, elle s'élève peu sous stimulation (Pipsett, 35).

Les dosages plasmatiques par méthodes radio-immunologiques montrent une augmentation marquée des F S H, plus modérée et même inconstante des I C S H (Lederer, 28).

Mirouze a montré qu'il existe un déséquilibre hormonal satellite : hypoactivité thyroïdienne fréquente, bien stimuable par la T. S. H.

- retentissement surrénalien mineur avec un taux des 17 O H C S légèrement abaissé, une bonne réponse à l'A.C.T.H., une réponse faible à la métopirone.

- hyperinsulinisme en rapport étroit avec un diabète biologique fréquent (25 %).

La biopsie testiculaire, psychologiquement contre-indiquée, n'est pas un examen indispensable à l'élaboration du diagnostic. Elle permet de constater deux modifications principales : (Augustine, 1) transformation scléro-hyaline des membranes des tubes séminifères ; ce processus est diffus intéressant tout le testicule. L'atteinte de la lignée séminale est évidente avec azoospermie pratiquement constante. Les cellules de sertoli, initialement présentes, vont peu à peu régresser. Aspect oedémateux "en bouquet" des cellules de Leydig.

Le tissu leydigien est toujours hypertrophié, groupé en larges plages adénomateuses avec altérations cytologiques et histochimiques témoignant de son caractère pathologique.

L'examen des dermatoglyphes peut enfin mener sur la voie du diagnostic. Au niveau des paumes, on note un triradius proximal et un triradius cubital supplémentaire.

Au niveau des doigts, il y a une fréquence accrue des arches et surtout une réduction du compte total des stries : 103 ± 7 au lieu de 131 ± 5 selon B. Rostand.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

(Gilbert Dreyfus, 19 Duprez, 2)

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

(Gilbert Dreyfus, 19 Duprez, 2)

Il est difficile, voire impossible de déterminer cliniquement la nature d'un hypogonadisme masculin.

Le dosage des G. U. T. constitue un premier élément d'appréciation mais seul le caryotype normal (46 X Y) permettra d'incriminer :

DES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT

Le syndrome de Reifenstein ou pseudo-hermaphrodisme masculin caractérisé par une atrophie héréditaire des testicules, un hypospadias, des degrés variables de gynécomastie et d'eunuchoidisme avec atrophie des tubules séminifères après la puberté.

Le syndrome de "Turner masculin" avec le syndrome malformatif de Bonnevie-Ulrich est caractérisé par une gynécomastie, une cryptorchidie et une débilité mentale.

L'agénésie testiculaire en présence d'une cryptorchidie chez un impubère.

Les formes idiopathiques :

- aplasie germinale de Del Castillo, Trabucco et De La Balze avec absence d'épithélium germinale et présence exclusive de cellules de Sertoli, à côté d'un

tissu leydigien normal

- tissu leydigien normal
- dysgénésies gonadiques mixtes
- testicules rudimentaires.

DES ANOMALIES POST-PUBERTAIRES

Insuffisances des tubules séminifères

- Orchite par oreillons, tuberculose, lèpre, infection gonococcique, brucellose, syphilis...
- Hyperpyrexie, irradiations, traumatisme, cancer ou castration chirurgicale.
- Désordres congénitaux : dystrophie myotonique (Drucker, 10), fibrose kystique, syndrome de Laurence-Moon-Bield
- Idiopathiques.

Insuffisances des cellules de Leydig

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

(Gilbert Dreyfus, 19)

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

(Gilbert Dreyfus, 19)

Le facteur le plus important attribué à l'étiologie d'une constitution chromosomique sexuelle X X Y est l'âge avancé de la mère (Ferguson-Smith, 15).

L'ovule est arrêté en prophase de première division méiotique de la naissance jusqu'à l'ovulation. Plus elle est tardive (après 40 ans), plus le stade diplotène est prolongé et plus grand serait le risque de ségrégation défec-
tueuse.

La fréquence des gémellités est à remarquer, soit jumeaux polygonosomiques, soit existence dans une même famille d'un sujet X X Y et de jumeaux normaux. On a également remarqué la relative fréquence du mongolisme et des néoplasies dans l'hérédité des sujets klinefelteriens.

Enfin, il est tout à fait exceptionnel de retrouver un facteur étiologique précis : radiothérapie ovarienne, infection virale notamment ourlienne, chez la mère.

FORMES CLINIQUES

FORMES CLINIQUES

FORMES SYMPTOMATIQUES

La forme eunuchoïde, bien décrite par Decourt (8) est caractérisée par une taille anormalement grande ; ce sont des sujets macroskèles avec un "M" caractéristique au morphogramme. On note une absence du sésamoïde du pouce et une non soudure des cartilages de conjugaison.

Les organes génitaux sont hypoplasiques avec une verge infantile, un scrotum peu développé et non pigmenté. Le système pileux est très pauvre.

La gynécomastie est très inconstante et la libido est en sommeil. Le syndrome adiposogénital décrit par Babinski Frölich s'observe plus rarement.

A l'opposé de ces formes majeures, les aspects mineurs sont beaucoup plus fréquents, mais échappent souvent au dépistage.

En fait, seule l'azoospermie mise en évidence en présence d'une stérilité, peut orienter le diagnostic chez des sujets normo-andriques ; bien que certains auteurs aient signalé des cas allant à l'encontre de cette ébauche diagnostic ; en effet, Nelson et Segal ont signalé la présence de spermatozoïdes sur des coupes de biopsie testiculaire.

Raboch a observé une simple oligospermie dans l'éjaculat d'un sujet X X Y. Gilbert Dreyfus (21), Kaplan et Warburg (46) ont décrit des cas de

paternité, mais ces sujets klinefelteriens correspondaient en fait à des mosaïques XY/XXY.

En pratique, un seul signe d'examen doit faire pratiquer un caryotype : le caractère obligatoirement hypotrophique des testicules.

Des formes familiales ont été décrites (Ferguson-Smith, 14) : plus de dix paires de jumeaux XXY ont été rapportées. On peut observer dans une même fratrie maladie de Klinefelter et hypogonadisme d'autre origine.

FORMES SELON L'AGE

La forme infantile du syndrome de Klinefelter ne peut être décrite du fait que les manifestations n'en apparaissent qu'à la puberté.

Certaines anomalies psychiques ou organiques peuvent cependant conduire à demander un caryotype.

C'est en général à l'âge scolaire que l'existence d'un retard intellectuel et d'une diminution des performances scolaires feront rechercher une hypoplasie discrète des organes génitaux avec parfois cryptorchidie et hypospadias (Ferguson-Smith, 13).

L'attention peut être précocement attirée par un retard statural de 10 à 15 % ou par la découverte d'anomalies osseuses telles que coxa valga, synostoses radio-cubitales et blocs vertébraux.

Chez le sujet d'âge mûr et chez le vieillard, le diagnostic est encore plus difficile car la stérilité, l'hypoandrisme et l'impuissance précoce s'intègrent dans un tableau pouvant évoquer une hypothyroïdie.

FORMES ASSOCIEES

Les malformations au cours du syndrome de Klinefelter sont peu

fréquentes. Les anomalies squelettiques sont en règle mineures : genu valgum, pieds bots, spina bifida, blocs vertébraux, thorax en bréchet...

Des malformations viscérales sont plus souvent notées que chez les sujets ayant un caryotype normal : cardiopathies congénitales, malformations urogénitales...

On note la relative fréquence des dyschromatopsies (4 % de daltonisme) ou des atteintes partielles de la vision colorée, ainsi que des troubles qualitatifs ou quantitatifs de l'olfaction.

Il est des formes comportant des manifestations neuro-psychiatriques majeures risquant de laisser échapper le diagnostic : débilité profonde, ataxie cérébelleuse, dégénérescence spino-cérébelleuse.

La comitialité est l'anomalie la plus souvent associée ; tel était le cas dans notre première observation. L'épilepsie clinique est notée dans 5 % des cas. Les anomalies électro-encéphalographiques sont retrouvées dans plus de 15 % des cas.

Mongolisme (Ford, 16) et leucose s'observeraient avec une fréquence non négligeable. Jackson et ses collaborateurs ont suggéré que les malades XXY ayant une gynécomastie présentaient une prédisposition plus marquée au cancer du sein (dans une étude portant sur vingt et un sujets de sexe masculin atteints de cancer du sein, on a décelé l'existence de trois malades chromatine positive présentant une dysgénésie des tubes séminifères).

Il semble aussi que les affections pulmonaires chroniques (Bomers, et Rhode, 39), les ulcères gastro-duodénaux, les varices et certaines manifestations auto-immunes soient plus fréquentes chez les mêmes malades.

Le diabète sucré s'avère davantage une complication qu'une association morbide (Nielsen, 32).

FORMES CHROMOSOMIQUES

Le tableau ci-joint expose de façon succincte les autres anomalies chromosomiques sexuelles et les variantes cliniques de la dysgénésie des tubes séminifères chez les sujets chromatine positive.

Ce tableau permet de constater qu'il n'existe pas de corrélations constantes entre la formule chromosomique et l'aspect clinique des orchidodys-trophies polygonosomiques ; on note une relation entre la complexité du caryotype d'une part, l'intensité de la détérioration mentale et la fréquence des malformations associées, d'autre part.

Variantes

Mosaïcisme

Groupe poly X + Y

Forme classique

Caryotypes

Mutant ou

phénocopie

XY

XXY/XX

XXXY/XY (Lubs, 29)

XXXY/XXY

XXXX/XXYY

XXXX/XY/XX

Poly X + Y

XXXXY (Can, 7)

XXXXYY

XXXXXY

XXXXXY

XXXXXY

XXXXXXY/XXXXXY/XXY

Signes cliniques et signes de laboratoire	Ce type est rare. Les critères stricts de diagnostic doivent être maintenus. par définition, tous les malades présentant les signes cliniques typiques et les signes de laboratoire du syndrome de Klinefelter à l'exception de frottis buccaux et de l'analyse chromosomique. Cette dernière devrait montrer un type sexuel XY dans le sang, la peau et les testicules.	Signes cliniques et anatomo-pathologiques variables. Chez les malades présentant un mosaïcisme chromosomique sexuel, la spermatogénèse peut être active et il peut y avoir du sperme dans le liquide d'éjaculation. Ainsi les testicules peuvent-ils avoir virtuellement une taille normale. Ceci est particulièrement vrai quand la lignée cellulaire souche normale (XY) est présente dans les testicules. La plupart des malades atteints de mosaïcisme présentent des troubles qui se rapprochent de ceux observés dans la forme classique.	1. Prépubertaire. Diminution nette des cellules germinales immatures avec hypoplasie des tubes et accroissement du stroma tissulaire conjonctif. 2. Cryptorchidie. Augmentation de fréquence 3. Intelligence inférieure à la normale (atteinte grave). 4. Anomalies osseuses. Synostose radio-cubitale et autres anomalies au niveau des coudes 5. Frottis buccaux. Deux corpuscules chromatiniques sexuels dans XXXXY
Caractéristiques post-pubertaires semblables	Caractéristiques post-pubertaires semblables		
1. eunuchoïdisme (divers degrés) 2. gynécomastie 3. azoospermie 4. niveau élevé des gonadotrophines urinaires	5. testicules petits et fermes (volume variable dans le mosaïcisme) a) hyperplasie des cellules de Leydig et baisse de la fonction b) hyalinisation et fibrose des tubes séminifères (presque tous les tubes sont gravement atteints) c) absence de fibres élastiques autour de la tunique, propria des tubes hyalinisés.		

PHYSIOPATHOGENIE

PHYSIOPATHOGENIE

MECANISMES DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

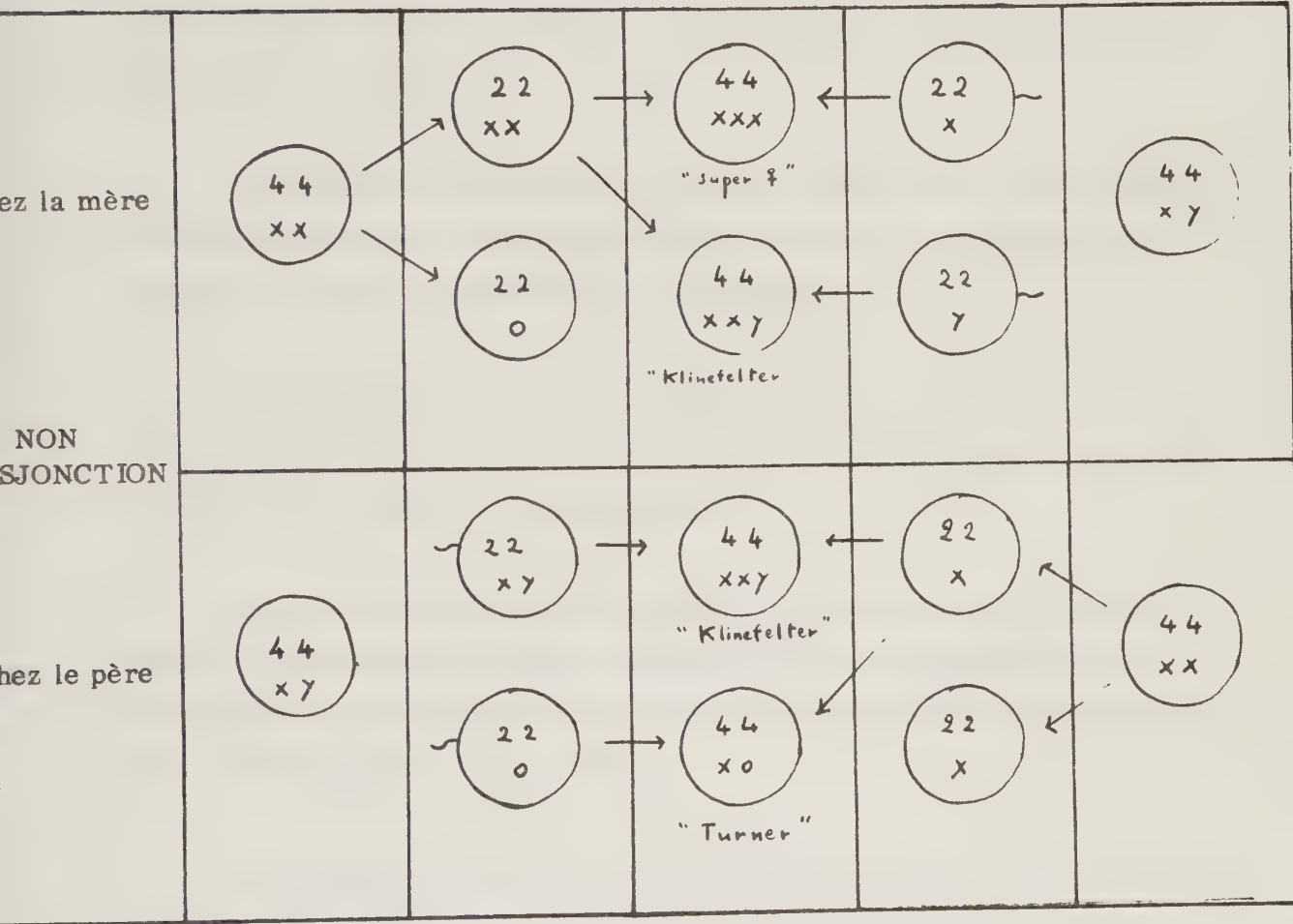
Le caryotype X X Y résulte d'anomalies mitotiques ou méiotiques. Il s'agit le plus souvent d'une non disjonction des chromosomes sexuels durant la première ou la seconde division méiotique chez l'un ou l'autre des parents : fécondation d'un ovule X X par un spermatozoïde Y, ou d'un ovule X par un spermatozoïde X Y.

La mère serait le plus souvent à l'origine de l'anomalie de la gamétogénèse ($X^M X^M Y$) que le père ($X^M X^P Y$).

L'atypie peut également résider dans une absence de disjonction mitotique des gonosomes : des deux cellules filles engendrées, seule l'X X Y peut survivre et engendrer la lignée cellulaire du klinefelterien.

Les mosaïques résultent de la non disjonction ou de la perte d'un chromosome au cours de la méiose ou des premières mitoses après la fécondation.

SCHEMA DE L'ORIGINE MEIOTIQUE DE LA POLYGONOSOMIE



PATHOGENIE

La pathogénie des différents caractères cliniques, biologiques et histologiques du syndrome de Klinefelter n'est à l'heure actuelle, pas très élucidée. La présence de la gynécomastie n'est expliquée ni par une hyperoestrogénie ni par un développement acineux anormal ; en effet, l'examen microscopique montre une hyperplasie du tissu intercanaliculaire à l'inverse de la gynécomastie associée à une administration d'oestrogènes ou à l'augmentation de production endogène d'oestrogènes qui elle se traduit par une hyperplasie caniculaire. Elle serait peut-être due à une hormone hypophysaire mamotrope. Lederer suggère le rôle de la D. H. A. surrénalienne ; l'excès des gonadotrophines doit être incriminé.

L'hypopilosité est assez mal expliquée. Même soumis à une androgénothérapie prolongée, certains sujets restent imberbes, ce qui suggère un trouble de la réceptivité cellulaire à la testostérone.

Les anomalies psychiques s'expliquent mieux, ne serait-ce que par l'aberration de l'équipement chromosomique des cellules cérébrales et par les incidences psychologiques de l'hypogonadisme.

Le déclenchement de la puberté serait surrénalien pour Lederer, cependant il semble bien d'origine testiculaire du fait de la relative activité du tissu leydigien avant vingt ans, mise en évidence par la réponse faiblement positive à l'épreuve de stimulation-freinage.

Les modifications squelettiques chez les sujets atteints de syndrome de Klinefelter peuvent être liées à une constitution chromosomique anormale du tissu osseux.

Non résolus sont les problèmes posés par l'élévation des G. U. T. , résultant de l'augmentation de la F. S. H. et non de l'I. C. S. H. et par l'hyperplasie leydigienne. La chronologie des altérations testiculaires est mal connue.

On a constaté que le testicule des sujets atteints de syndrome de Klinefelter contenait avant la puberté relativement peu d'éléments cellulaires dans l'épithélium germinal indifférencié. Cependant, le testicule n'est pas anormalement petit à cette époque. A la puberté, au moment du déclenchement de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, le testicule subit des modifications anatomo-pathologiques typiques. Il n'augmente pas de volume et il devient plus ferme.

Ce fait est dû à une fibrose et à une hyalinisation progressive des tubes séminifères qui constituent normalement 85 % du volume du testicule.

La fonction des cellules de Leydig est plus ou moins perturbée chez la plupart des malades, par conséquent, la sécrétion de testostérone est habituellement inférieure à la normale.

TRAITEMENT

TRAITEMENT

Le traitement comporte deux aspects (Janbon, 26 - Robert, 38) :

- Celui tenant à corriger l'insuffisance androgénique habituellement présente
- Et celui relevant de la psychothérapie.

L'androgénothérapie devrait être instaurée le plus précocement possible, dès l'amorce pubertaire

La méthode courante de traitement est de démarrer avec des doses relativement faibles de préparation retard testorérone en donnant 50 mg tous les quinze jours ou bien 150 mg chaque mois

La posologie est ensuite augmentée (après que la fusion des épiphyses est terminée chez les adolescents) à 200 mg tous les 15 jours pour obtenir le maximum d'effet androgénique, en particulier l'augmentation de la pilosité faciale. La dose de maintien nécessaire chez un adulte est généralement suffisante avec 200 mg de la préparation retard toutes les trois à cinq semaines.

Toutefois, une efflorescence excessive d'acné, des oedèmes par rétention sodée et des changements indésirables de personnalité indiquent un surdosage et la posologie devra donc être diminuée de façon appropriée

Compte tenu du changement de la personnalité sous androgénothérapie, avec agressivité, instabilité professionnelle, labilité psychique et thymique, il est souhaitable de prescrire au cours des premiers mois des sédatifs et plus

particulièrement des tranquillisants.

Les résultats sont très variables d'un sujet à l'autre et de plus, difficilement prévisibles.

Certains symptômes sont irréversibles et non influencés par le traitement substitutif, la gynécomastie ne régresse jamais ; dans les cas où elle peut poser des problèmes psychologiques, on peut envisager une intervention de chirurgie plastique.

L'atrophie testiculaire est définitive ; ainsi la stérilité ne peut être corrigée. D'autres signes répondent mieux à la thérapeutique ; c'est ainsi que la pilosité se modifie favorablement en particulier la pilosité pubienne qui devient losangique ; les modifications du morphogramme témoignent de la masculinisation du sujet ; le scrotum se pigmente davantage.

L'activité génitale reste modeste.

La personnalité du sujet s'affirme peu à peu, ainsi en quelques années, les malades réussissent à mieux s'intégrer dans leur contexte familial et socio-professionnel. Tout arrêt intempestif se traduit en quelques mois par une baisse de la libido.

Le risque prostatique théorique amène à cesser la testostérone vers la cinquantaine.

Le second aspect du traitement est d'ordre psychothérapique. Le médecin traitant doit non seulement surveiller les effets de l'androgénothérapie, mais aussi aborder les difficiles problèmes relatifs à la fécondité du patient, à son avenir socio-professionnel...

Il est souhaitable de rassurer le sujet sur la bénignité de son affection. Les perspectives d'avenir sont habituellement inférieures à celles de leurs frères et le niveau socio-professionnel marque souvent une régression par rapport à celui de leur père. (Nielsen, 38).

CONCLUSION

CONCLUSION

La relative fréquence du syndrome de Klinefelter nous incite à le rechercher face à une symptomatologie qui peut être banale et surtout variée, tel était le cas dans notre première observation où l'épilepsie nous a conduit au diagnostic de dystrophie polygonosomique.

L'étude des observations rapportées dans la littérature nous a permis d'envisager les principales investigations à pratiquer chez les sujets présentant une symptomatologie évocatrice de dystrophie polygonosomique. Le spermogramme, le dosage des G. U. T. et l'examen du caryotype en constituent les paramètres essentiels.

Sur le plan thérapeutique, l'opothérapie substitutive se doit d'être mesurée et prudente, elle est parfois même déconseillée quand les dominantes caractérielles du sujet dominant la symptomatologie, ce fut d'ailleurs le cas dans nos deux observations. Par contre, la psychothérapie est toujours indispensable.

Si le pronostic de cette affection demeure bien entendu excellent, il n'en reste pas moins que les perspectives d'avenir sont compromises.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. - AUGUSTINE J. R. et JAWORSKI Z. F.
Unusual testicular histogy in "true" Klinefelter's syndrome.
Arch. Path, 1958, 66, 159.
2. - BAN M. L., CARR D. H., SOLTAN H. C., WIENS L. G. et PLUNKETT E. R.
The X X Y Y variant of Klinefelter's syndrome.
Canad. med assa L 5, 1964, 90, 575.
3. - BARR M. L., CARR D. H., MARISHIMA A. et GRUMBACH M. M.
An X Y/X X X Y sex chromosome mosaicism in a mentally
deficient male patient.
J. Ment. Defic. Res, 1962, 6, 65.
4. - BECKER K. L., HOFFMAN D. L., ALBERT A., UNDERDAHL L. O. et
MASON H. L.
Klinefelter's syndrome clinical and laboratory findings in
so patients.
Arch. Int. med 1966, 118, 314.
5. - BOMERS, MARRES (A. J. M. L.)
Klinefelter's syndrome with asthma
Lancet 1964, 2, 364.

6. - BUNGE R. G. et BRADBURG J. T.

Newer concepts of the Klinefelter syndrome.

J. Urol, 1956, 76, 758.

7. - CAN D. H., BAN M. L., PLUNKETT E. R., GRUMBACH M. M.,
MARISHIMA A. et CHU E. H. Y.

An X X X Y sex chromosome complex in klinefelter subjects
with duplicated sex chromatin.

J. Clin. Endocrinol. 1961, 21, 491.

8. - DECOURT J., MICHARD J., DE GENNES J. I., SARRAZIN-DAVILA L. E.

La forme eunuchôide de la maladie de Klinefelter.

Actualités endocr. Paris, Expansion scientifique. Edit.

1966, 7, p. p. 45-52.

9. - DECOURT J., MICHARD J., LONCHART J., DRODOWSKY M.

L'orchidodystrophie polygonosomique.

Sem. Hôp. Paris 1962, 38, 1249-65.

10. - DRUCKER W. D., BLANC W. A., ROULAND L. P., GRUMBACH M. M.
et CHISTY N. P.

The testis in myotonic muscular dystrophy : a clinical and
pathologic study with a comparaison of the Klinefelter syndrome.

J. clin endocrinol 1963, 23, 59.

11. - DUPREZ A.

Les dysgonosomies mâles.

Paris, Expansion Edit. 1965.

12. - FERGUSON-SMITH M. A.

X Y chromosomal interchange in the etiology of true hema-
phrodism and of X X Klinefelter's syndrome.

Lancet 1966, 2, 475.

13. - FERGUSON-SMITH M. A.

The prepubertal testicular lesion in chromatin positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children.

Lancet 1959, 1, 219.

14. - FERGUSON-SMITH M. A., ANDERSON J. R., FROLAND A. et GRAY K. G.

Frequency of autoantibodies in patients with Klinefelter's syndrome and their parents.

Lancet 1966, 2, 566.

15. - FERGUSON-SMITH M. A., MACK W. S., ELLIS P. M., DICKSON M., SANGER R. et RACE P. R.

Parental age and the source of the X chromosomes in X X Y Klinefelter's syndrome.

Lancet 1964, 1, 46.

16. - FORD C. E., JONES K. W., MILLER O. J., MITTWOCH V., PENROSE L. S. RIDLER M. et SHAPIRO A.

The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome.

Lancet 1959, 1, 709.

17. - FORSSMAN H. et HAMBERT G.

Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patients.

Lancet 1963, 1, 1327.

18. - FROMANTIN M., GAUTIER D., DUPREY J., REGENSBERG M., BECCUAU M.

Etude de 25 observations de syndrome de Klinefelter dépistés à l'occasion du service militaire.

Ann. Endocrin. Paris 1971, 32, 5 pp 653-660.

19. - GILBERT DREYFUS, SCHAISON G.
 Les hypogonadismes primaires et leur étiologie.
 Rev. prat. 1971, XXI, 2 pp 175-197.

20. - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
 Histoire naturelle de la maladie de Klinefelter.
 Rev. franç. Endocrin. Clin. 1964, 5, 6, pp 465-490.

21. - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
 Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.
 Sem. Hôp. Paris 1965, 49, pp 2823-2832.

22. - GIORGI E.P. et SOMMERVILLE I.F.
 Hormone assays in Klinefelter's syndrome.
 J. Clin. Endocrinol 1963, 23, 197.

23. - GRUMBACH M.M., BLANC W.A. et ENGLE E.T.
 Sex chromatin pattem in seminiferous tubule dysgenesis and
 other testicular disorders relationship : to true hermaphrodi-
 tism and to Klinefelter's syndrome with a review of gonadal
 antogenesis.
 J. Clin. Endocrinol. 1957, 17, 703.

24. - H S U (L. Y. F.), GELLER J. et NEMHAUSSER I.
 Triple chromosomal mosaicism (XY - XXY- XXXY) in
 Klinefelter's syndrome.
 J. clin. Endocrinol 1966, 26, 104.

25. - JACKSON A.W., MULDAL S., OCKEY C.H. et O'COMOR P.J.
 Carcinorma of male breast in association with the Klinefel-
 ter syndrome.
 Britmed J. 1965, 1, 223.

19. - GILBERT DREYFUS, SCHAISON G.
 Les hypogonadismes primaires et leur étiologie.
 Rev. prat. 1971, XXI, 2 pp 175-197.

20. - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
 Histoire naturelle de la maladie de Klinefelter.
 Rev. franç. Endocrin. Clin. 1964, 5, 6, pp 465-490.

21. - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
 Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.
 Sem. Hôp. Paris 1965, 49, pp 2823-2832.

22. - GIORGI E.P. et SOMMERVILLE I.F.
 Hormone assays in Klinefelter's syndrome.
 J. Clin. Endocrinol 1963, 23, 197.

23. - GRUMBACH M.M., BLANC W.A. et ENGLE E.T.
 Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and
 other testicular disorders relationship : to true hermaphroditism
 and to Klinefelter's syndrome with a review of gonadal
 antogenesis.
 J. Clin. Endocrinol. 1957, 17, 703.

24. - H S U (L. Y. F.), GELLER J. et NEMHAUSSER I.
 Triple chromosomal mosaicism (XY - XXY- XXXY) in
 Klinefelter's syndrome.
 J. clin. Endocrinol 1966, 26, 104.

25. - JACKSON A.W., MULDAL S., OCKEY C.H. et O'COMOR P.J.
 Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter
 syndrome.
 Britmed J. 1965, 1, 223.

26. - JANBON F., EMBERGER J. M., JAFFIOL C., MIROUZE J.

Le syndrome de Klinefelter

Montpellier Médical 1965, 5-6, pp 147-178.

27. - KLINEFELTER H. G., Jr, REIFENSTEIN E. C., Jr et ALBRIGHT F.

Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone.

J. Clin. Endocrinol 1942, 2, 615.

28. - LEDERER J.

Ombres et clartés sur la pathologie endocrinienne du syndrome de Klinefelter.

Actualités Endocr. 1969, Expansion Edit., 10, pp 55-61.

29. - LUBS H. A. Jr.

Testicular size in Klinefelter's syndrome in men over 50 ; report of a case with X X Y - X Y mosaicism.

J. Med. 1962, 267, 326.

30. - MULDAL S. et OCKEY C. H.

The "double male" a new chromosome constitution in Klinefelter's syndrome.

Lancet 1960, 2, 492.

31. - MULDAL S., OCKEY C. H., THOMPSON M. et WHITE L. L. R.

Double male a new chromosome constitution in the Klinefelter syndrome.

Acta Endocrinol 1962, 39, 183.

32. - NIELSEN J.

Diabetes mellitus in parents of patients with Klinefelter's syndrome.

Lancet, 1966, 1, 1376.

33. - NIELSEN J.

Klinefelter's syndrome and behaviour.

Lancet 1964, 2, 587.

34. - PASQUALINI R. Q., WIDAL G. et BUR G. E.

Psychopathology of Klinefelter's syndrome ; review of 31 cases.

Lancet 1957, 2, 165.

35. - PIPSETT M R., DAVIS T. E., WILSON H. et CRAIG J. C.

Testostérone production in chromatin positive Klinefelter's syndrome.

J. Clin Endocrinol 1965, 25, 1027.

36. - PRITCHARD M.

Klinefelter's syndrome and behaviour.

Lancet 1964, 2, 762.

37. - RABOCH J. et SIPOSA I.

The mental level in 47 cases of true Klinefelter's syndrome.

Acta endocrinol, 1961, 36, 404.

38. - ROBERT M.

Le syndrome de Klinefelter.

Cahiers Méd. Lyonnais 1969, 45, 16, pp 1793-1804.

39. - RHODE (R. A.)

Klinefelter's syndrome with pulmonary disease and other disorders.

Lancet 1964, 2, 149.

40. - ROSENKRANZ W. Van

Klinefelter-syndrom bei Kindern von Frauen mit Geschlechtschromosomen.

Anomalien der Pädiatrie.

Acta 1965, 20, 359.

41. - STEINBERGER E., SMITH K.D. et PERLOFF W.H.
Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome.
J. clin. Endocrinol, 1965, 25, 1325.
42. - STEWART J.S.S.
Medullary gonadal dysgenesis (chromatin positive Klinefelter's syndrome) : a genetically determined condition with eunuchoid measurements but early epiphyseal closure.
Lancet 1959, I, 1176.
43. - STEWART J.S.S., FERGUSON-SMITH M.A., LENNOX B. et MACK W.S.
Klinefelter's syndrome : genetic studies.
Lancet 1958, 2, 117.
44. - STEWART J.S.S., MACK W.S., GOVON A.D.T., FERGUSON-SMITH M.A. et LENNOX B.
Klinefelter's syndrome, clinical and hormonal aspects quart.
J. Med. 1959, 28, 561.
45. - TANNER J.M., PRADER A., HABICH H. et FERGUSON-SMITH M.A.
Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man ; skeletal age studies in children with Klinefelter's (X X Y) and Turner's (X O) syndromes.
Lancet 1959, 2, 141.
46. - WARBURG E.
A fertile patient with Klinefelter's syndrome.
Acta Endocrinol 1963, 43, 12.

